www.e-oftalmo.cbo.com.br

Atualização

doi> http://dx.doi.org/10.17545/e-oftalmo.cbo/2017.92

Cross-linking do colágeno corneano

Corneal collagen cross-linking

Crosslinking del colágeno corneano

Fernando Betty Cresta. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil. fbcresta@yahoo.com
Micheline Borges Lucas Cresta. Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil.
Milton Ruiz Alves. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

Crosslinking (CXL) é o processo de formação de ligações covalentes intra e intermoléculas do colágeno do estroma corneano. Estudos tem demonstrado que o CXL foi capaz de estabilizar o ceratocone e as ectasias pós-refrativas por um período de 1 a 5 anos após o tratamento. Controvérsias permanecem no procedimento e nas suas variações técnicas. O presente trabalho teve por objetivo revisar a segurança e eficácia das variações técnicas mais comumente utilizadas.

Palavras-Chave:
Ceratocone;
Ectasia;
Córnea;
Ceratócitos da córnea.

ABSTRACT

Collagen cross-linking (CXL) is the process of formation of covalent bonds within and between the collagen molecules of the corneal stroma. Studies have shown that CXL was able to stabilize keratoconus and postrefractive ectasia for a period of 1–5 years after treatment. The procedure and its technical variations are still controversial. The aim of this study was to present a review on the safety and efficacy of the most commonly used technical variations of CXL.

Keywords:
Keratoconus;
Ectasia;
Cornea;
Corneal keratocytes.

RESUMEN

Crosslinking (CXL) es el proceso de formación de enlaces covalentes intra e intermoléculas del colágeno del estroma corneal. Estudios han demostrado que el CXL fue capaz de estabilizar el queratocono y las ectasias post-refractivas por un período de 1 a 5 años después del tratamiento. Las controversias permanecen en el procedimiento y en sus variaciones técnicas. El presente trabajo tuvo como objetivo revisar la seguridad y eficacia de las variaciones técnicas utilizadas más comúnmente.

Palabras Clave:
Queratocono;
Ectasia;
Córnea;
Queratocitos de la córnea.

Fonte de financiamento: declaram não haver.
Parecer CEP: não se aplica.
Conflito de interesses: declaram não haver.
Recebido em: 20/02/2017
Aprovado em: 25/02/2017
Publicado em: 20/06/2017

Como citar: Cresta FB, Cresta MBL, Alves MR. Cross-linking do colágeno corneano. e-Oftalmo.CBO: Rev Dig Oftalmol.2017;3(2):1-6.
http://dx.doi.org/10.17545/e-oftalmo.cbo/2017.92

INTRODUÇÃO

Cross-linking (CXL) é o processo de formação de ligações covalentes intra e intermoléculas do colágeno do estroma corneano[1]. Esse processo também ocorre durante o envelhecimento e em pacientes diabéticos, devido a uma glicalização enzimática das fibras do colágeno[2].

O protocolo inicial, desenvolvido na Alemanha por pesquisadores da Universidade de Dresden em 1993, inclui a saturação do estroma corneano com uma substância fotossensibilizante, a riboflavina, e a posterior irradiação com ultravioleta A (UV-A) no comprimento de onda de 365 nm[2].

Apesar de o mecanismo exato ser desconhecido, acredita-se que a riboflavina após irradiação com UV-A origina a formação de radicais livres (oxigênio superóxido) que induzem a essas ligações covalentes[3].

O protocolo de Dresden, considerado padrão ouro e com o qual são comparadas todas as variações da técnica, inclui: remoção do epitélio na porção central da córnea (epithelial-off ou epi-off) com um diâmetro de 9mm; instilação de riboflavina 0,1% associada com dextran a 20% por 30 minutos e irradiação com UV-A (3 mW/cm2) por 30 minutos, resultando em um total de energia de 5,4 mJ/cm^2 [2,4].

Estudos experimentais demonstraram que após esse procedimento as córneas tornavam-se mais resistentes, inclusive nos testes de digestão enzimática[4]. Estudos de segurança mostraram ausência de lesão endotelial, cristaliniana e retiniana, contanto que a irradiação fosse mantida nos mesmos níveis e a espessura do estroma corneano não fosse inferior a 400 micra[5].

O primeiro estudo em humanos envolveu 22 pacientes (23 olhos) com ceratocone de graus moderados a avançados e mostrou que 16 olhos (70%) tiveram redução no Kmax em 2 D e 15 olhos (65%) apresentaram melhora da acuidade visual[6]. Estudos com maior número de pacientes e com seguimento mais longo demonstraram que o CXL foi capaz de estabilizar o ceratocone e as ectasias pós-refrativas por um período de 1 a 5 anos após o tratamento[7,8,9,10,11]. Controvérsias permanecem no procedimento e nas suas variações técnicas. O presente trabalho teve por objetivo revisar a segurança e eficácia das variações técnicas mais comumente utilizadas.

CROSS-LINKING TRANSEPITELIAL

O protocolo de Dresden envolve a remoção do epitélio para permitir a penetração da riboflavina no estroma[6]. Durante o CXL, a difusão da riboflavina é necessária para estender a eficácia de sua ação fotossensibilizante, para a reação oxidativa e também para evitar que o UV-A lese os tecidos oculares[12]. A desepitelizacão corneana, entretanto, é a responsável pelo aparecimento da maior parte das complicações, tais como, infecção, haze e opacidades corneanas[13,14,15].

Estudos demonstraram que a remoção do epitélio pode lesar nervos corneanos basais e estromais, diminuindo a sensibilidade corneana[16]. A regeneração desses nervos ocorre no período de seis meses a um ano, porém, nesse intervalo há um risco maior de ulceração corneana pela diminuição da sensibilidade[16].

Estudos experimentais comprovaram que o epitélio não bloqueia o UV-A, mas reduz a adequada difusão estromal da riboflavina diminuindo a efetividade do CXL[12]. Agentes como cloreto de benzalcônio, álcool a 20%, EDTA e tetracaína, entre outras substâncias, foram usados para diminuir as "tight junctions" do epitélio e permitir a penetração da riboflavina[17,18]. Apesar de tóxicas ao epitélio, estudos posteriores mostraram que essas substâncias não permitiam a adequada difusão estromal da riboflavina[17,18,19]. Outras alternativas para evitar a remoção do epitélio incluíram a formação de um "pocket" estromal com laser de femtosegundo e a utilização da iontoforese[20]. O laser de femtosegundo é capaz de confeccionar um "pocket" de diâmetro e profundidade definidos no estroma e assim permitir a administração direta da riboflavina no estroma corneano[21,22]. Questões referentes à estabilidade biomecânica da córnea após o laser de femtosegundo foram levantadas[21,22]. Na iontoforese, a aplicação de um gradiente baixo de energia sob a córnea aumenta o transporte molecular e facilita a penetração da riboflavina, que ainda assim não atinge concentrações comparáveis às obtidas no protocolo padrão[20]. Apesar de promissor, até o momento, nenhum protocolo de CXL transepitelial mostrou a mesma eficácia em relação ao protocolo padrão[20,21]. Mais recentemente, foi investigada a absorção de uma riboflavina anfifílica que seria mais bem absorvida pelo epitélio corneano[21]. O prolongamento do tempo de exposição dessa riboflavina, porém, não levou a um aumento da saturação estromal[21].

CROSS-LINKING ACELERADO

O CXL acelerado teria a finalidade de reduzir o tempo de exposição ao UV-A de 30 minutos para poucos minutos[23]. Essa redução do tempo cirúrgico traria vantagens tais como diminuição do desconforto do paciente e da desidratação do estroma corneano[23]. Isso foi possível aumentando-se a fluência, mas mantendo-se a energia total do procedimento de 5.4J/cm2. Com os recentes avanços, é possível aumentar a energia para até 45mW/cm2 e, dessa forma, diminuir o tempo de exposição ao UVA para poucos minutos[23].

Diversos estudos avaliaram a segurança e eficácia do CXL acelerado. Um estudo retrospectivo com 16 olhos tratados com irradiação a 9mW/cm2 por 10 minutos concluiu que as medidas da ceratometria e da acuidade visual permaneceram estáveis nos 6 e 12 meses de seguimento[24]. Outros estudos sugeriram que a irradiação de 7 mW/cm2 por 15 minutos poderia ser suficiente para evitar a progressão do ceratocone[25]. Dados limitados para 18 mW/cm2 por 5 minutos de tratamento, porém, mostraram boa segurança mas eficácia duvidosa[26].

Wernli et al[27] encontraram respostas biomecânicas equivalentes, medidas por mudanças no módulo de Young a 10%, comparando o protocolo padrão (3 mW/cm2, 30 minutos) versus o rápido (10 mW/cm2 por 9 minutos). Hammer et al[28] encontraram uma diminuição no efeito do enrijecimento com o aumento da intensidade do UV-A acima de 30 mW/cm2, também medido por mudanças comparativas dos módulos de Young a 10%. Em contraste ao protocolo padrão, em alguns estudos, a linha de demarcação detectada ao OCT é menos densa, menos uniforme e encontrada em número menor de casos nos tratamentos acelerados[29].

Richoz e colaboradores mostraram que pode haver uma rápida depleção de oxigênio nos 10 a 15 segundos após exposição ao UV-A[30]. Esses mesmos autores compararam a irradiação com UV-A pulsado (para permitir o restabelecimento de oxigênio) por 8 minutos versus UV-A constante por 4 minutos e demonstraram melhores resultados com o uso do UV-A pulsado[30].

Hashemian et al[31] reportaram que houve menor diminuição na densidade dos ceratócitos e menor lesão dos nervos sub-basais nos protocolos acelerados. Ozgurhan et al[32] também verificaram menor lesão dos nervos sub-basais no protocolo acelerado. Apesar desses achados, protocolos com alta intensidade de exposição ao UV-A (acima de 30 mW/cm2) têm mostrado resultados variáveis[29].

CROSS-LINKING EM CRIANÇAS

A indicação mais comum de CXL em pacientes pediátricos é para o tratamento do ceratocone. Crianças com ceratocone apresentam particularidades, tais como progressão acelerada da ectasia, má adesão ao tratamento e maior incidência de complicações decorrentes do tratamento[33].

O ceratocone em crianças é significativamente mais grave no momento do diagnóstico, com aproximadamente 27,8% apresentando estágio 4 da doença versus 7,8% dos adultos com o mesmo estágio no momento do diagnóstico[34]. A progressão também é muito mais rápida em crianças do que em adultos. As teorias para explicar esse fato incluem reduzida rigidez biomecânica e a coexistência frequente de outras afecções (como alergias oculares)[34]. O acometimento visual pode ser progressivo e afetar o desenvolvimento social, bem como educacional da criança[34,35]. Esses fatores estimularam pesquisadores a avaliar a segurança e eficácia do CXL em pacientes pediátricos.

Em um estudo com seguimento por 4 anos, pacientes com idades inferiores a 18 anos submetidos a CXL "epi-off" apresentaram estabilização das medidas ceratométricas enquanto que pacientes com idades entre 18 e 39 anos, submetidos ao mesmo procedimento, apresentaram diminuição da ceratometria (aplanamento corneano)[36]. O CXL transepitelial seria de especial utilidade nessa população, no entanto, estudos têm mostrado pouca eficácia[37].

Chatzis et al[35] avaliaram pacientes com idades entre 9 e 19 anos e verificaram que 88% dos pacientes tiveram progressão em curto intervalo de tempo. Esses mesmos autores avaliaram os resultados do CXL "epi-off" nessa população e demonstraram uma redução significativa nas medições Kmax 2 anos após o tratamento, porém com retorno aos valores do Kmax (pré-tratamento) após 3 anos. Concluíram que a população pediátrica, por apresentar rápida progressão, necessita de tratamento precoce e acompanhamento frequente mesmo após a realização do cross-linking.

REFERÊNCIAS

1. Robins S, Shimokomaki M, Bailey A. The chemistry of the collagen cross-links: age- related changes in the reducible components of intact bovine collagen fibres. Biochem J. 1973;131:771– 780. https://doi.org/10.1042/bj1310771

2. Cheema A, Mozayan A, Channa P. Corneal collagen crosslinking in refractive surgery. Curr Opin Ophthalmol. 2012;23:251–256. https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e3283543cbd

3. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2007;33:2035–2040. https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2007.07.028

4. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. J Cataract Refract Surg. 2003;29:1780–1785. https://doi.org/10.1016/S0886-3350(03)00407-3

5. Ashwin P, McDonnell P. Collagen cross-linkage: a comprehensive review and directions for future research. Br J Ophthalmol. 2010;94:e965–e970. https://doi.org/10.1136/bjo.2009.164228

6. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am J Ophthalmol. 2003;135:620–627. https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)02220-1

7. Toprak I, Yildirim C. Effects of corneal collagen crosslinking on corneal topographic indices in patients with keratoconus. Eye Contact Lens. 2013;39:385–387. https://doi.org/10.1097/ICL.0b013e31829e907f

8. Ghanem R, Santhiago M, Berti T, Netto MV, Ghanem VC. Topographic, corneal wavefront, and refractive outcomes 2 years after collagen crosslinking for progressive keratoconus. Cornea. 2014;33:43–48. https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3182a9fbdf

9. Salgado J, Khoramnia R, Lohmann C, Winkler von Mohrenfels C. Corneal collagen crosslinking in post- LASIK keratectasia. Br J Ophthalmol. 2011;95:493–497. https://doi.org/10.1136/bjo.2010.179424

10. Wittig-Silva C, Chan E, Islam F, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: three-year results. Ophthalmology. 2014;121:812–821. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.028

11. Hashemi H, Seyedian M, Miraftab M, Fotouhi A, Asgari S. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: long-term results. Ophthalmo logy. 2013;120:1515–1520. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.012

12. Goldich Y, Marcovich A, Barkana Y, Avni I, Zadok D. Safety of corneal collagen cross-linking with UV-A and riboflavin in progressive keratoconus. Cornea. 2010;29:409–411. https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181bd9f8c

13. Dhawan S, Rao K, Natrajan S. Review article: complications of corneal collagen cross- linking. J Ophthalmol. 2011;2011:1–5. https://doi.org/10.1155/2011/869015

14. Perez-Santonja J, Artola A, Javaloy J, Alió JL, Abad JL.Microbial keratitis after corneal collagen crosslinking. J Cataract Refract Surg. 2009;35:1138–1140. https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.01.036

15. Hayes S, O'Brart D, Lamdin L. Effect of complete epithelial debridement before riboflavinultraviolet-A corneal collagen crosslinking therapy. J Cataract Refract Surg. 2008;34:657–661. https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.02.002

16. Al-Aqaba M, Calienno R, Fares U, Otri AM, Mastropasqua L, Nubile M, Dua HS. The effect of standard and transepithelial ultraviolet collagen cross-linking on human corneal nerves: an ex vivo study. Am J Ophthalmol. 2012;153(2):258–266. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.07.006

17. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. J Refract Surg. 2010;26:942–948. https://doi.org/10.3928/1081597X-20100212-09

18. Sarkar J, Chaudhary S, Namavari A, Ozturk O, Chang JH, Yco L, Sonawane S, Khanolkar V, Hallak J, Jain S. Corneal neurotoxicity due to topical benzalkonium chloride. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(4):1792–1802. https://doi.org/10.1167/iovs.11-8775

19. Samaras K, O'Brart D, Doutch J, Hayes S, Marshall J, Meek KM. Effect of epithelial retention and removal on riboflavin absorption in porcine corneas. J Refract Surg. 2009;25:771–775. https://doi.org/10.3928/1081597X-20090813-03

20. ↲ ↲ ↲ Eljarrat-Binstock E, Domb AJ. Iontophoresis: a non-invasive ocular drug delivery. J Control Release. 2006;110:479e89

21. ↲ ↲ ↲ ↲ ↲ Bottos K, Oliveira A, Bersanetti P, Nogueira RF, Lima-Filho AA, Cardillo JA, Schor P, Chamon W. Corneal absorption of a new riboflavin- nanostructured system for transepithelial collagen cross-linking. PLoS ONE. 2013;8: e66408–e66418. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066408

22. ↲ ↲ Wollensak G1, Hammer CM, Spörl E, Klenke J, Skerl K, Zhang Y, Sel S. Biomechanical efficacy of collagen crosslinking in porcine cornea using a femtosecond laser pocket. Cornea. 2014;33:300–305.2. http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0000000000000059

23. ↲ ↲ ↲ Sherif M. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in the treatment of mild keratoconus: a comparative study. Clin Ophthalmol. 2014;8: 1435–1440. https://doi.org/10.2147/OPTH.S59840

24. ↲ Elbaz U, Shen C, Lichtinger A, Zauberman NA, Goldich Y, Chan CC, Slomovic AR, Rootman DS. Accelerated (9mW/cm2) corneal collagen crosslinking for keratoconus-A 1-year follow-up. Cornea. 2014;33:769–773. https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000154

25. ↲ Kanellopoulos AJ. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. Clin Ophthalmol. 2012;6:97-101. https://doi.org/10.2147/OPTH.S27170

26. ↲ Richoz O, Hammer A, Tabibian D, Gatzioufas Z, Hafezi F. The biomechanical effect of corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin and UV-A is oxygen dependent. Transl Vis Sci Technol. 2013;2:6 https://doi.org/10.1167/tvst.2.7.6

27. ↲ Wernli J, Schumacher S, Spoerl E, Mrochen M. The efficacy of corneal cross-linking shows a sudden decrease with very high intensity UV light and short treatment time. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:1176-80. https://doi.org/10.1167/iovs.12-11409

28. ↲ Hammer A, Richoz O, Arba Mosquera S, Tabibian D, Hoogewoud F, Hafezi F. Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2014;55:2881e4. http://dx.doi.org/10.1167/iovs.13-13748

29. ↲ ↲ Vinciguerra P, Rechichi M, Rosetta P, Romano MR, Mastropasqua L, Scorcia V, Azzolini C, Vinciguerra R. High fluence iontophoretic corneal collagen cross-linking: in vivo OCT imaging of riboflavin penetration. J Refract Surg. 2013;29:376-7. https://doi.org/10.3928/1081597X-20130509-01

30. ↲ ↲ Richoz O, Hammer A, Tabibian D, Gatzioufas Z, Hafezi F. The biomechanical effect of corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin and UV-A is oxygen dependent. Transl Vis Sci Technol. 2013;2:6. https://doi.org/10.1167/tvst.2.7.6

31. ↲ Hashemian H, Jabbarvand M, Khodaparast M, Ameli K. Evaluation of corneal changes after conventional versus accelerated corneal cross-linking: a randomized controlled trial. J Refract Surg. 2014;30:837e42. http://dx.doi.org/10.3928/1081597X-20141117-02

32. ↲ Ozgurhan EB, Celik U, Bozkurt E, Demirok A. Evaluation of subbasal nerve morphology and corneal sensation after accelerated corneal collagen cross-linking treatment on keratoconus. Curr Eye Res. 2015;40:484e9. http://dx.doi.org/10.3109/02713683.2014.932387

33. ↲ Kankariya V, Kymionis G, Diakonis V, Yoo SH. Management of pediatric keratoconus- evolving role of corneal collagen cross-linking: an update. Indian J Ophthalmol. 2013; 61:435–446. https://doi.org/10.4103/0301-4738.116070

34. ↲ ↲ Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. Cornea. 2008;27:1109–1113. https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31817f815a

35. ↲ ↲ Chatzis N, Hefezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric corneal collagen cross-linking in children and adolescents. J Refract Surg. 2012;28:753–758. https://doi.org/10.3928/1081597X-20121011-01

36. ↲ Vinciguerra R, Romano M, Camesasca F, Azzolini C, Trazza S, Morenghi E, Vinciguerra P. Corneal cross-linking as a treatment for keratoconus: four-year morphologic and clinical outcomes with respect to patient age. Ophthalmology. 2013;120:908–916. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.10.023

37. ↲ Buzzonetti L, Petrocelli G. Transepithelial corneal crosslinking in pediatric patients: early results. J Refract Surg. 2012;28:763-7 https://doi.org/10.3928/1081597X-20121011-03